Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
der Universität Tübingen

Verhalten von Lactat, Pyruvat und Adenosintriphosphat (ATP), nach isoliertem Schädelhirntrauma und unter der Behandlung mit Dexamethason

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Gerhard Fierlbeck
aus Deggendorf

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0045

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
der Universität Tübingen

Verhalten von Lactat, Pyruvat und Adenosintriphosphat (ATP), nach isoliertem Schädelhirntrauma und unter der Behandlung mit Dexamethason

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Gerhard Fierlbeck
aus Deggendorf

1979

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter:	Privatdozent Dr. J. Hausdörfer
	(Professor Dr. R. Schorer)
	Professor Dr. W. Heller

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einführung

A) Methodik und Material
1) Untersuchungsmaterial
2) Traumaapplikation
3) Narkose
4) Therapie
5) Versuchsablauf

B) Untersuchungsmethode
1) Gewebsgewinnung
2) Biochemische Bestimmungen

C) Statistik

D) Ergebnisse

E) Diskussion
1) Schädelhirntrauma allgemein
a) Pathologisch- anatomische Veränderungen nach einem Schädelhirntrauma
b) Energie- und Kohlenhydratstoffwechsel nach einem Schädelhirntrauma
2) Schädelhirntrauma und Therapie
3) Metabolitkonzentrationen im Hirngewebe und deren Veränderungen
a) Adenosintriphosphat
b) Pyruvat, Lactat und Lactat/ Pyruvat- Quotient

Zusammenfassung

EINFÜHRUNG

Innerhalb der vergangenen 20 Jahren hat sich die Zahl der schweren Schädel- Hirnverletzungen vervielfacht (WENKER, 1978). Bei Verkehrsunfällen ist der Kopf die am häufigsten und am stärksten betroffene Körpergegend. Schädelhirntraumen sind die führende Todesursache bei Kindern und jüngeren Erwachsenen (BRINDLE, 1970).

Aus praktischen Gründen unterteilt man die Hirntraumas in Commotio, Contusio und Compressio cerebri, entsprechend dem Schweregrad.
Störungen der höheren intekrativen Funktionen des Gehirns, wie Bewußtseinsstörungen, cerebrale Herdsymptome, traumatische Psychosen und Veränderungen im EEG zeigen die schweren Schädigungen des Gehirns bei einer Contusio cerebri, welche in unserem Experiment nachgeahmt werden sollte.

Pathophysiologisch ist eine Contusio cerebri zu unterteilen in eine primäre mechanische Substanzschädigung des Gehirns durch den direkten Aufprall der stumpfen Gewalt und in sekundär bedingte Läsionen in Form von Diapedeseblutungen, anämischen und hämorrhagischen Nekrosen und der Ödementstehung. Im Mittelpunkt des Interesses steht die Entwicklung und Behandlung der sekundär bedingten Läsionen, da nur sie unter klinischer Sicht einer Beeinflussung unterliegen können.
Um die pathophysiologischen Mechanismen nach einem Schädel-Hirntrauma besser verstehen zu können wurde in der vorliegenden Arbeit eine Contusio cerebri mittleren und schweren Grades erzeugt. Nach Ablauf von 12 Stunden sollte untersucht werden, welche Störungen im Energiestoffwechsel aufgetreten sind.

Die therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit Contusionen 2. und 3. Grades haben, neben der Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse und der psychomotorischen Ruhigstellung in erster Linie das Ziel sich gegen die Folgen der sekundären, gefäßbedingten Gehirnveränderungen zu richten (POECK, 1977). Die Therapie soll also zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung und zur Depression der Lactatwerte führen.
Man geht heute allgemein davon aus, daß die Kortikoide dieser Forderung am nächsten kommen, da sie einen Einfluß auf die Ausbildung des Hirnödems haben (REULEN, 1970; LONG, 1972; PAPPIUS, 1972). Der genaue pharmakodynamische Wirkungsmechanismus der Kortikoide ist bis heute nicht bekannt (HERRSCHAFT, 1976). Eine Reihe klinischer Untersuchungen bestätigten die positiven Therapieergebnisse beim Hirnödem, welche sich klinisch an der Abnahme der Hirndruckzeichen wie Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerz und Bewußtseinsstörungen zeigen.
Das Ziel unserer Untersuchung war es nun, im Tierexperiment zu einer Beurteilung der Dexamethasontherapie durch Messung von Parametern zu kommen, welche es uns erlauben den Hypoxiegrad des Gewebes zu objektivieren, wie dies mit Hilfe der Lactat- Pyruvat und ATP- Gehalte möglich ist (REULEN, 1970).

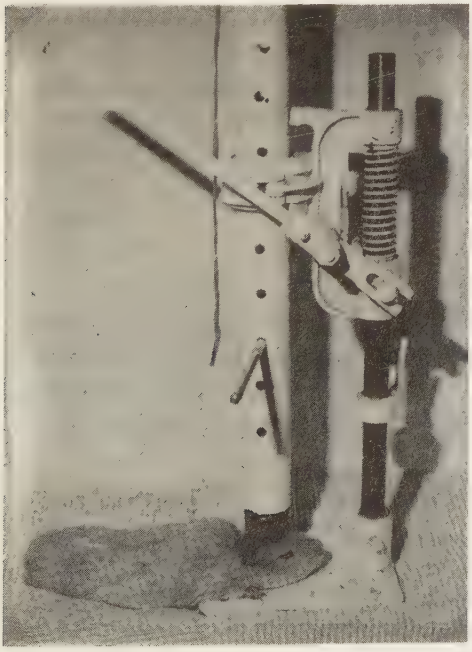
A) METHODIK und MATERIAL

1) Untersuchungsmaterial

Als Versuchstiere dienten uns 230 männliche Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 762,5 Gramm.
Wir unterteilten die Tiere in 3 Versuchsgruppen zu je 70 Tiere.
Gruppe 1: kein Trauma und keine Therapie (Vergleichsgruppe)
Gruppe 2: mit Trauma, ohne Therapie (Traumagruppe)
Gruppe 3: mit Trauma und mit Therapie (Therapiegruppe)

2) Traumaapplikation

Die Traumatisierung erfolgte mit dem auf dem Photo dargestellten Apparat.



Der Traumatisierungsapparat besteht aus einem in der Vertikalen beweglichen Rohr, welches auf die Occipitalregion des Tieres aufgesetzt wird. Im Rohr befindet sich ein in der Höhe verstellbarer Metallbolzen mit dem Gewicht 1 kg. Durch Höhenverstellung des Bolzens ist die Traumastärke variierbar. Mit dieser Vorrichtung war es möglich ein genau definiertes mechanisches Trauma auf die Occipitalregion zu applizieren.

Die Traumatisierung erfolgte mit 3 konsekutiven Schlägen im Abstand von 3 Minuten. Die Dosierung des Traumas richtet sich nach dem Körpergewicht der Tiere. Wir wählten folgende Abstufung:

Tiere bis 600 g 3 mal 1,0 Joule
600- 800 g 3 mal 1,5 Joule
über 800 g 3 mal 2,0 Joule

Da die Größe der Arbeit proportional der Größe der Kraft und der Länge des zurückgelegten Weges ist, erreichten wir bei einer Fallhöhe von 10,19 cm mit dem 1 kg schweren Metallbolzen ziemlich genau 1 Joule.

3) Narkose:

Zur Erzielung der oberflächlichen Narkose wurden 3 mg/ 100g Natriumpentobarbital (Nembutal) intraperitoneal appliziert. Die Narkoselösung wurde, um einer peritonealen Reizung vorzubeugen mit physiologischer Kochsalzlösung (1 : 5) verdünnt. Um Verletzungen des Tieres zu vermeiden, wurde das Tier stets mit dem Kopf nach unten gehalten, so daß die Baucheingeweide in den oberen Teil der Bauchhöhle fielen.

4) Therapie:

Die Initialdosis von Dexamethason (Fortecortin) betrug 240 mg pro 70 kg, die Erhaltungsdosis 80 mg/ 70 kg alle 6 Stunden. Den Tieren der Gruppe 1 und 2 wurden entsprechende Mengen physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert.

5) Versuchsablauf:

12 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in Einzelkäfige gebracht und gewogen. Die Tiere bekamen danach bis zu Versuchsbeginn keine feste Nahrung mehr, Wasser ad libitum.

Zeitlicher Ablaufplan:

Zeit	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
	Tiere in Einzelkäfige setzen und wiegen		
12 Std. später (ca. 10^h)	Injektion von physiolog. NaCl		Injektion v. Dexamethason (240 mg/ 70 kg)
6 Std. später (ca. 16^h)	Injektion von physiolog. NaCl		Injektion v. Dexamethason (80 mg/ 70 kg)
6 Std. später (ca. 22^h)	Futterentzug und Narkose mit Nembutal 3 mg/ 100g		Injektion v. Dexamethason (80 mg/ 70 kg)
	-------	T r a u m a t i s i e r u n g	
6 Std. später (ca. 4^h)	Injektion von physiolog. NaCl		Injektion v. Dexamethason (80 mg/ 70 kg)
6Std. später (ca. 10^h)	Narkose mit Nembutal 3 mg/ 100 g Herzpunktion für Blutgasanalyse D e k a p i t i e r u n g		

Die gesamte Zeit von Versuchsbeginn bis Dekapitierung beträgt 24 Std.
Die Zeit von der Traumatisierung bis Dekapitierung 12 Std.

Um zirkadiane Stoffwechselstörungen auszugleichen, führten wir die Versuche immer zur gleichen Zeit aus.
Die traumatisierten Tiere wurden, um einer stärkeren Auskühlung vorzubeugen, unter Verwendung von Wärmelampen in einer Umgebungstemperatur von 28 bis 30 Grad Cel. gehalten. Die blitzschnelle Dekapitation erfolgte mit einer grossen Schere. Der dekapitierte kopf wurde sofort in flüssige Luft gebracht.
Zur Durchführung der Blutgasanalyse entnahmen wir kurz vor der Dekapitation durch Punktion des linken Ventrikels 3 ml arterielles Blut. Die 5 ml Spritze wurde vor der Punktion mit Liquemin durchgespült. Nach der langsamen, bläschenfreien Aspiration von 3 ml Blut wurde die Spritze mit einer Kappe verschlossen und sofort in Eiswasser gekühlt.
Die Auswertung der Blutgasanalyse übernahm H. Werner Ruckhaberle und ist in seiner Inaugural- Dissertation nachzulesen.

B) UNTERSUCHUNGSMETHODE

1) Gewinnung des Gewebes:

Die metabolische Inhibition des lebenden Hirngewebes erfolgte innerhalb von Sekunden im Frierstopverfahren durch Eintauchen des gesamten Schädels in flüssige Luft. Der kritische Arbeitsgang war das anschließende Ausschälen des tiefgefrorenen Gewebes aus der Schädelkapsel. Mit spitzen, scharfen Instrumenten lösten wir, unter fortwährenderm Abkühlen in flüssiger Luft das Hirngewebe aus seiner Ummantelung. Äußerste Sorgfalt mußte auch darauf verwandt werden, das gefrorene Gewebe vor der Analyse von dem anhaftenden Blut zu befreien.

Zur enzymatischen Bestimmung der Substrate wurde das Gewebe mit einem Spezialmörser unter fluüssiger Luft homogenisiert und anschließend enteiweißt. Zur Enteiweißung wurde das zermörserte Gewebe in ein vorgewogenes Zentrifugenglas überführt, in dem gekühlte Perchlorsäure vorbereitet war.
Mit dieser Frierstopmethode konnten die warmen Ischämiezeiten, d.h. die Zeit zwischen der Dekapitation und der Abkühlung auf unter Minus 10° Celsius, in unserem Experiment soweit standardisiert werden, daß bei Doppelbestimmungen die Abweichung bei weniger als $\pm$ 3% lag.

2) Biochemische Bestimmungen:

a) Pyruvat im Hirngewebe:

Die enzymatische Bestimmung der Konzentration von Pyruvat im Gewebe erfolgte im UV- Test nach der Methode der enzymatischen Analyse von H.U. BERGMEYER (1974). Bei dieser Methode kommen ein Puffer, NADH, LDH sowie Perchlorsäure zum Enteiweißen zur Anwendung.

Prinzip: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{L-Lactat} + \text{NAD}^+$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und NAD. Die während der Reaktion verbrauchte NADH- Menge ist äquivalent der Pyruvat- Menge, NADH ist Meßgröße.

Lösungen:
1) Puffer: 0,7 M Trikaliumphosphat
2) NADH: 2,5 mM NADH
3) LDH: $\hat{=}$ 900 U/ ml LDH
4) Perchlorsäure: ca 1,0 N Perchlorsäure (eiskalt)

Enteiweißung: 2 ml (4) und 2 mg Gewebe werden in ein 10 ml Zentrifugenglas pipettiert und nach guter Durchmischung 10 min bei ca. 5000 Upm zentrifugiert. 2 ml des Überstandes und 2 mg (2) gut mischen und nach 15 min Eisbad filtrieren. 2 ml dieser auf pH = 7-8 gepufferten Lösung zum Test einsetzen.

Bestimmungsansatz: Wellenlänge: Hg 366, 334 nm oder 340 nm, Glasküvette: 1 cm Schichtdicke, Temperatur: 25° C, Messung gegen Luft. 2,0 ml Filtrat werden mit 0,20 ml (2) in eine Küvette pipettiert und mit Plastikspatel gemischt. Extinktion E_1 messen. 0,002 ml (3) zumischen. Nach ca 5 min. Extinktion E_2 messen.

Berechnung:

$$c = \frac{MG}{\varepsilon \times d \times 10} \times \frac{v}{V} \times F \times E \text{ (mg/ 100 ml)}$$

MG = Molekulargewicht (Pyruvat)
ε = Extinktionskoeffizient von NADH (cm^2/ uMol)
d = Schichtdicke der Küvette (cm)
V = Volumen des eingesetzten Filtrats (ml)
v = Summe der im Pipettierschema angegebenen Volumina
F = Verdünnungsfaktor, der aus der Enteiweißung und Neutralisation mit (1) erhalten wird. Im Testansatz F = 2,77

b) Lactat im Gewebe:

Die enzymatische Bestimmung der Konzentrationen von L-Lactat im Gewebe erfolgte im UV- Test nach der Methode von H.U. Bergmeyer (1974). Bei dieser Methode kommen Puffer, Hydrazin, NAD, LDH sowie Perchlorsäure zum Enteiweißen zur Anwendung.

Prinzip:

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \overset{LDH}{\rightleftharpoons} \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und NAD. Durch NAD- Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des gebildeten Pyruvat mit Hydrazin kann das Gleichgewicht völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben werden. Die während der Reaktion gebildete NADH- Menge ist äquivalent der L- Lactat- Menge. NADH ist Meßgröße.

Lösungen:

1) Puffer/ Hydrazin: 0,5 M Glycinpuffer, pH = 9,0
   0,4 M Hydrazin
2) NAD: 27 mM NAD
3) LDH: 2 mg LDH/ ml
4) Perchlorsäure: ca. 0,6 N Perchlorsäure (eiskalt)

Enteiweißung: 1,0 ml (4) und 0,5 ml Probe werden in ein Zentrifugenglas pipettiert und nach guter Durchmischung 10 min bei ca. 5000 Upm zentrifugiert. Die Messung erfolgt mit einem aliquoten Teil des Überstandes.

Bestimmungsansatz: Wellenlänge: Hg 366, 344 nm oder 340 nm, Glasküvette: 1 cm Schichtdicke, Temperatur: 25°C, Messung gegen Luft. Für jede Meßreihe genügt ein Leerwert: 2,0 ml (1), 0,20 ml (4), 0,20 ml (2) und 0,02 ml (3) werden in dieser Reihenfolge in ein Reagenzglas pipettiert und gemischt Genau eine Stunde bei 25°C im Wasserbad stehenlassen. Extinktion des Leerwertes (E_L) gegen Luft messen. Probe: 2,00 ml (1) Überstand nach der Enteiweißung 0,20 ml, 0,20 ml (2) und 0,002 ml (3) werden in dieser Reihenfolge in ein Reagenzglas pipettiert und gemischt. Weiteres Vorgehen wie oben. Extinktion der Probe (E_p) gegen Luft messen. $E_p - E_L = \Delta E$.

c) Adenosintriphosphat (ATP) im Gewebe:

Die Bestimmung von ATP im Gewebe erfolgte im UV- Test nach der Methode der enzymatischen Analyse von H.U. BERGMEYER (1974). Der enzymatische Nachweis von ATP mit 3-Phosphoglyceratkinase wurde erstmals von Bücher beschrieben. Das bei der spezifischen Reaktion gebildete 1,3- Diphosphoglycerat wird mit Glycerinaldehyd- 3- phosphat-Dehydrogenase umgesetzt.

Prinzip:

$$\text{Glycerat-3-P} + \text{ATP} \overset{\text{PGK}}{\rightleftharpoons} \text{1,3-DPG} + \text{ATP}$$

$$\text{1,3-DPG} + \text{NADH} + \text{H}^+ \longleftarrow \text{GAPDH} \longrightarrow \text{Glycerinaldehyd-3-P} + \text{NAD} + \text{P}_i$$

Das Gleichgewicht der ersten Reaktion liegt links, das der zweiten aber rechts. Besonders bei Sättigung der PGK mit Glycerat-3-phophat wird 1,3- DPG genügend rasch gebildet und weiter umgesetzt. Dieser Vorgang wird durch die Entfernung des Reaktionsproduktes Glycerinaldehyd-3-phosphat beschleunigt. Letzteres wird zu diesem Zweck mit Triosephophat- Isomerase (TIM) in Dihydroxyacetonphosphat übergeführt, das unter Mitwirkung von Glycerin-3-phophat-Dehydrogenase in L-Glycerin-3-P übergeht. Die NADH- Abnahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei 340 nm, ist der ATP- Menge proportional.

Lösungen:

1) Triäthanolamin- Puffer/ Glycerat-3-P: 0,5 M Puffer; pH= 7,6; 4 mM Magnesiumsulfat; 6 mM Glycerat-3-phophat;
2) NADH: 2,5 mM NADH
3) PSK/ GAPDH, GDH/ TIM: 1 mg PGK/ml, 7 mg GAPDH/ml, 2 mg GDH/ TIM/ml
4) Perchlorsäure: ca. 0,6 N $HClO_4$

Enteiweißung: 1,0 ml frisch entnommenes Gewebe und 4,0 ml in einem Zentrifugenglas gur mischen, 10 min bei Raumtemperatur stehen lassen und dann 10 Min bei ca 5000 Upm zentrifugieren. Verwendung von 0,2 ml des Überstandes.

Bestimmungsansatz: Meßstrahlung: 340 nm; Glasküvette: 1 cm Schichtdicke; Temperatur: 25° C; Messung gegen Luft. Extinktion E_1 messen. Nach Zugabe von 0,02 ml (3) Extinktion E_2 ablesen. $E_1 - E_2 = E$

C) STATISTIK

Die statistische Auswertung umfaßt die Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichungen, der Varianzen, den t- Test und den Aspin- Test. Die angenommene Irrtumswahrscheinlichkeit betrug 5% (p 0,05).
Die Voraussetzung für den t-Test sind das Vorliegen einer Normalverteilung und die Gleichheit der Strichproben in den drei Gruppen. Da auf Grund des Traumas die Tiere häufig mit einer größeren Varianz antworteten, war die Voraussetzung, Varianzgleichheit, für den t-Test oft nicht gegeben. Um dennoch signifikante Veränderungen der Stoffwechselparameter unabhängig von deren Varianzgleichheit deutlich machen zu können, bedienten wir uns des Aspin-Testes. Die Voraussetzung für den Aspin- Test ist ebenfalls das Vorliegen einer Normalverteilung, jedoch nicht das Vorliegen gleicher Varianzen in den drei Versuchsgruppen.

D) ERGEBNISSE

Von den 230 Versuchstieren überlebten 210 Tiere die 12 Stunden Versuchsdauer. In der Therapiegruppe (3) verstarben 8, bei den nicht therapierten Tieren (2) 12 Meerschweinchen. Die Daten der verstorbenen Tiere wurden statistisch nicht ausgewertet.
Die durchschnittliche Gewebemenge pro Gehirn betrug 3,5 Gramm; die Gesamtmenge Gehirn belief sich somit auf 735 g (210 x 3,5 g). Für die biochemische Analyse der Parameter ATP, Lactat, Glucose belief sich die Einwaage pro Analyse auf 1 Gramm, für Pyruvat auf 2,0 g, so daß es nicht möglich war mit der Gewebemenge eines Gehirns sämtliche Analysen durchzuführen. Dies ist auch der Grund weshalb bei 210 überlebenden Versuchstieren nicht bei jeder Versuchsgruppe die Zahl 70 in der Statistik erscheint, sondern bei der Gruppe 1 = Vergleichsgruppe: 38; bei Gruppe 2 = Traumagruppe: 40; Gruppe 3 = Therapiegruppe: 43.

1) Adenosintriphosphat (ATP):

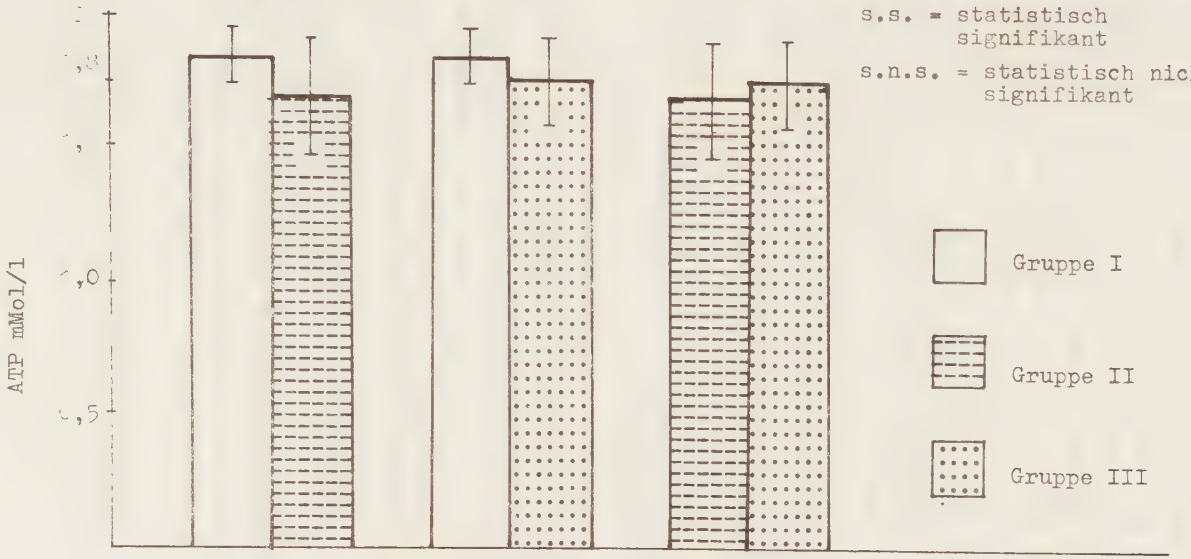
Versuchsgruppe 1: Bestimmung des ATP- Gehaltes bei Normaltieren: die 38 unbehandelten Tiere hatten einen mittleren ATP- Gehalt des Hirngewebes von 1,82 mMol/l.

Versuchsgruppe 2: Bestimmung des ATP- Gehaltes nach einem SHT: die 4o Tiere welche 12 Stunden mit einem gedeckten Schädelhirntrauma lebten hatten einen mittleren ATP- Gehalt von 1,68 mMol/l.

Versuchsgruppe 3: Bestimmung des ATP- Gehaltes nach einem SHT und nach dessen Therapie mit Dexamethason in Höhe von insgesamt 480 mg/ 70kg.

Tabelle mit graphischer Darstellung von: A T P

Gruppen	Anzahl	Mittelwert ($\bar{x}$)	Standard-abweichung	t- Test ($p \leq 0,05$)	Aspin - Test v	Aspin - Test s.s. und s.n.s. ($p \leq 0,05$)
1 - 2	38 40	1,817 1,683	0,100 0,225	s. n. s.	3,4292	s. s.
1 - 3	38 43	1,817 1,731	0,100 0,189	s. n. s.	2,6114	s. s.
2 - 3	40 43	1,683 1,731	0,225 0,189	s. n. s.	1,0451	s. n. s.



Die Medikation begann 12 Stunden vor der Traumatisierung und endete mit der Dekapitation der Tiere. Der mittlere ATP- Gehalt der 43 Tiere betrug 1,73 mMol/l.
Die Konzentration des ATP im Hirngewebe erniedrigte sich nach der Traumaapplikation um 0,13 mMol/l gegenüber den Normaltieren. Unter der Therapie liegt er um 0,05 mMol/l über der Traumagruppe und um 0,09 mMol/l unter dem Gehalt der Normaltiere.
Der Abfall des ATP- Gehaltes im Hirngewebe nach einem Schädelhirntrauma ist mit und ohne Therapie nach dem Aspin- Test signifikant gegenüber den Normaltieren. Die Therapie bringt gegenüber der nicht therapierten Traumagruppe keinen signifikanten Anstieg der ATP- Werte.
Der t-Test war wegen der großen Varianzunterschiede in keiner Gruppe anwendbar.

2) Lactat:

Versuchsgruppe 1: Bestimmung des Lactat- Gehaltes bei Normaltieren:
42 unbehandelte Tiere hatten einen mittleren Lactatgehalt des Hirngewebes von 3,58 mMol/l.

Versuchsgruppe 2: Lactatgehalt des Hirngewebes 12 Stunden nach einem isolierten Schädelhirntrauma: der mittlere Lactatgehalt bei den 44 traumatisierten Tieren lag bei 7,57 mMol/l.

Versuchsgruppe 3: Bestimmung des Lactatgehaltes nach Therapie des SHT mit Dexamethason: die mittlere Konzentration der 43 Tiere lag bei 5,62 mMol/l

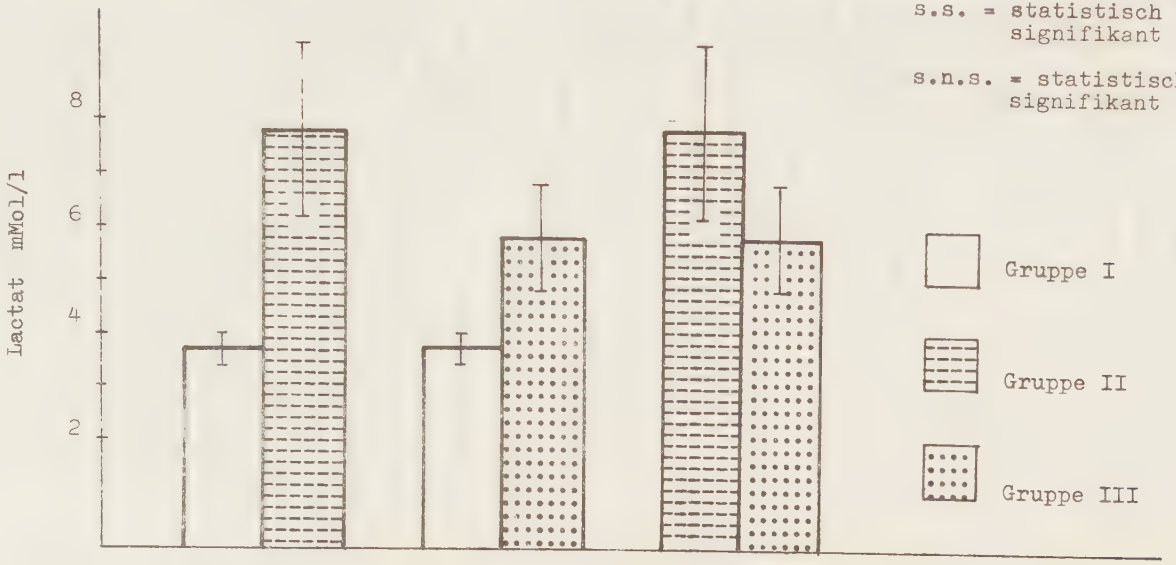
Die Konzentration des Lactats steigt nach der Traumaapplikation gegenüber den Kontrolltieren (1) auf das Doppelte an.

Tabelle mit graphischer Darstellung von: L a c t a t

Gruppen	Anzahl	Mittelwert ($\bar{x}$)	Standard-abweichung	t- Test ($p \leq 0,05$)	Aspin- Test v	Aspin- Test s.s. und s.n.s. ($p \leq 0,05$)
1 - 2	44 44	3,579 7,572	0,289 1,601	s. n. s.	16,2639	s.s.
1 - 3	44 43	3,579 5,617	0,289 0,308	s. n. s.	15,5387	s.s.
2 - 3	44 43	7,572 5,617	1,601 0,308	s. n. s.	7,2130	s.s.

s.s. = statistisch signifikant

s.n.s. = statistisch nicht signifikant



Die Werte der Therapiegruppe (3) liegen etwa zwischen denen der Gruppe 2 und Gruppe 1. Der Aspin- Test zeigt, daß sich die 3 Gruppen signifikant in ihren Lactatgehalten unterscheiden. Der t-Test ist nicht anwendbar.

3) Pyruvat:

Versuchsgruppe 1: Bestimmung des Pyruvat- Gehaltes des Hirngewebes bei den Vergleichstieren:
der durchschnittliche Pyruvatgehalt bei den 29 Tieren lag bei 58,37 µMol/l.

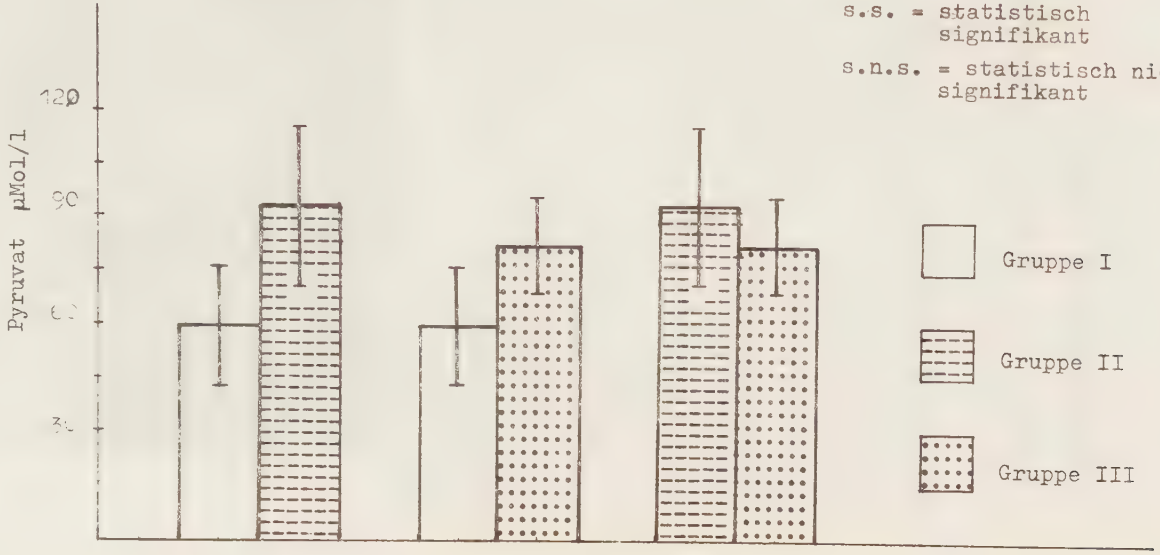
Versuchsgruppe 2: Bestimmung des Pyruvat- Gehaltes 12 Std. nach der Traumatisierung:
der mittlere Pyruvatgehalt bei den 38 Tieren lag bei 93,87 µMol/l.

Versuchsgruppe 3: Der mittlere Pyruvatgehalt 12 Std. nach der Traumatisierung und 24 Std. nach Beginn der Therapie beträgt bei den 35 Tieren 79,34 µMol/l.

Das Pyruvat zeigt in unserem Experiment ein dem Lactat analoges Verhalten; nach der Traumatisierung steigt der Pyruvatgehalt auf annähernd die doppelten Werte, unter der Therapie steigt der Gehalt erheblich weniger an.
Die mittlere Pyruvatkonzentration in den 3 Versuchsgruppen unterscheiden sich mit dem Aspin- Test signifikant voneinander. Der t-Test war auch bei Pyruvat wegen den großen Varianzen nicht anwendbar.

Tabelle mit graphischer Darstellung von: P y r u v a t

Gruppen	Anzahl	Mittelwert ($\bar{x}$)	Standard-abweichung	t- Test ($p \leq 0,05$)	Aspin - Test v	Aspin - Test s.s. und s.n.s. ($p \leq 0,05$)
1 - 2	29 38	58,374 93,87	16,402 21,91	s. n. s.	7,5845	s. s.
1 - 3	29 35	58,374 79,34	16,402 13,64	s. n. s.	5,4899	s. s.
2 - 3	38 35	93,87 79,34	21,91 13,64	s. n. s.	3,4295	s. s.

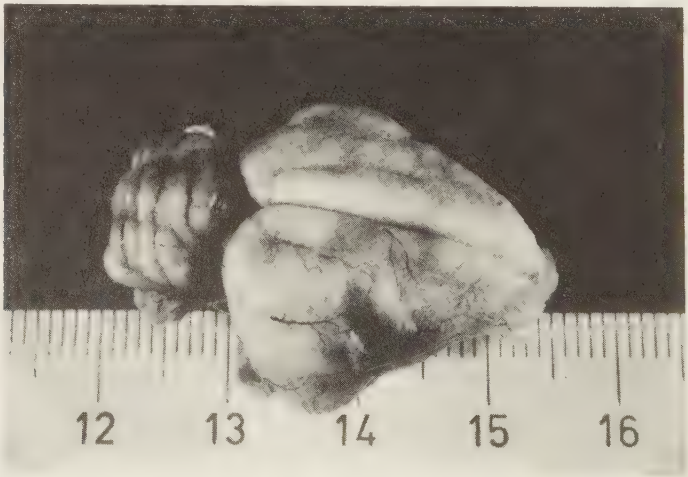


E) DISKUSSION

1) Schädelhirntrauma allgemein:

a) Pathologisch- anatomische Veränderungen nach einem SHT:

Unmittelbar nach einem Schädelhirntrauma steht die direkte traumatische Schädigung mit nekrotischen Gewebsverlust und die Zerreißung von Zellgewebsverbänden und Blutgefäßen im Vordergrund der Schädigung. Dieser Erscheinung folgt eine Störung der Membranen, welche die Funktion der Blut-Hirn- Schranke aufrechterhalten, woraus eine erhöhte " Durchlässigkeit" (DOWBEN, 1969) des Gehirngewebes resultiert. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zeigen, daß markierte Elektrolyte und Proteine die geschädigte Blut-Hirn- Schranke verlassen und sich im Extrazellulärraum ausbreiten (FENSKE, 1971).
Den Zusammenbruch der Blut- Hirn- Schranke nach dem von uns applizierten SHT konnten wir mit Hilfe des intravenös gespritzten Evans- Blau- Farbindikators makroskopisch sichtbar machen. Die Injektion erfolgte kurz vor der Traumatisierung, die Präparation 60 Minuten nach Trauma.



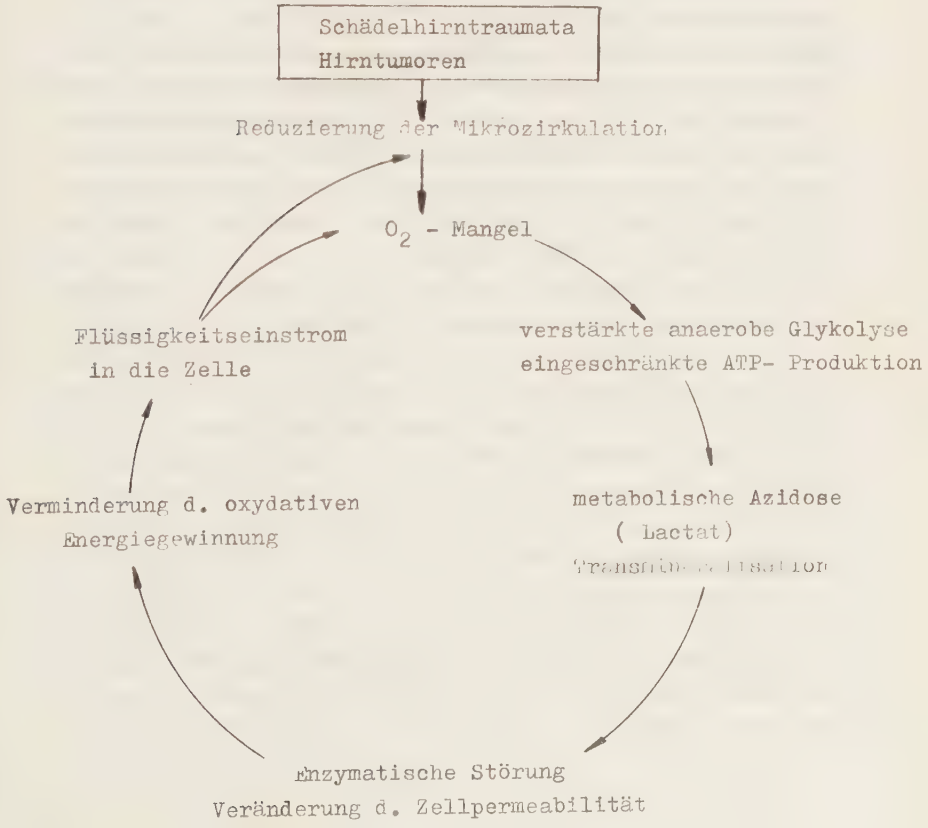
Nach MEYER (1970) kommt es bei tierexperimentell erzeugten SHT vom Grade der Contusio cerebri zur lokal fortschreitenden Hypoxie, zu einer verminderten Durchblutung und zum Absinken des pH im Hirngewebe. Das führt zur Insuffizienz der Autoregulation der Gehirndurchblutung. Der gestörten Schrankenfunktion und der Unterbrechung des Blutkreislaufsystems im Gehirn folgt eine vermehrte extra- und intrazelluläre Wassereinlagerung. Durch das so entstandene Hirnödem kommt es zusätzlich zur Verminderung der Mikrozirkulation (erhöhter Gewebsdruck) und zu verlängerten O_2- Diffusionsstrecken.

b) Energie- und Kohlenhydratstoffwechsel nach einem Schädelhirntrauma:

Aus den oben genannten Veränderungen resultiert eine verminderte O_2- Aufnahme und somit eine Störung des Zellstoffwechsels. Wird die O_2- Versorgung der Zelle unter den notwendigen Bedarf herabgesetzt, so wird die anaerobe Glykolyse die bevorzugte Quelle der Energiegewinnung, da der nachfolgende oxydative Endabbau im Citratzyklus unterbleibt und unter anaeroben Verhältnissen das Pyruvat zu Lactat reduziert wird. Beim anaeroben Abbau zu Pyruvat entstehen aus einem Mol Glucose-6-phosphat 2 Mol ATP; bei der kompletten Oxydation über den Citratzyklus und die Atmungskette entstehen 38 Mol ATP. Die Effizienz hinsichtlich der Energiebilanz ist also beim anaeroben Glucoseabbau 19 mal größer als beim anaeroben Abbau. Mit fallendem O_2-Partialdruck sinkt der ATP- Spiegel, während der NADH-Gehalt in den Mitochondrien ansteigt (aus der Glycerophosphat- Dehydrogenase- Reaktion). Der verminderte

ATP- Spiegel und das reduzierte Citrat wirken als Aktivatoren auf die Phosphofructokinase, dem Schrittmacherenzym der Glykolyse, so daß die Glykolyse verstärkt abläuft. Das reduzierte NAD dient unter anaeroben Bedingungen als H^+- Donator bei der Milchsäuredehydrogenasereaktion. Bei diser Reaktion liegt das Gleichgewicht weitgehend auf Seiten der Milchsäure.
Die vermehrt anfallenden sauren Stoffwechselmetabolite, besonders die Milchsäure, beanspruchen die intra- und extrazellulären Pufferkapazitäten, so daß die Aufrechterhaltung einer möglichst gleichbleibenden und physiologischen H^+- Konzentration nicht gesichert ist (ZIMMERMANN, 1964). Dabei ist von Bedeutung, daß die Enzyme, die alle zur physiologischen A ktivität notwendigen Reaktionen steuern, auf Veränderungen der H^+- Konzentrationen sehr empfindlich reagieren. Das führt zu enzymatischen Störungen, Veränderung der Zellpermeabilität, Verschiebungen von Coenzymen sowie Metaboliten zwischen Zellkernen, Mitochondrien und Cytoplasma (ZIMMERMANN, 1964). Diese Abfließen der Enzyme in den Extramitochondrialraum verursacht einen weitgehenden Wirkungsverlust im System der oxydativen Energiegewinnung (MIGONE, 1962). Da die ATP- Bildung dadurch nicht mehr in den Mitochondrien, sondern im Cytoplasma, also an falscher Stelle abläuft, führt dies zu schwersten Zell- und Gewebsstoffwechselstörungen (MIGONE, 1962). Die Erhöhung der H^+- Konzentration führt neben der Störung der oxydativen Energiegewinnung zu Elektrolytverschiebungen zwischen der Extrazellulärflüssigkeit und Körperzellen (RIECKER, 1973), was zum Verlust von intrazellulärem K^+ führt. Die Folge des intrazellulären Kaliumdefizits ist die Senkung des Kalium/ Kalzium- Koeffizienten, der eine entscheidende Rolle in der Regulation des Intermediärstoffwechsels spielt (SCHUMANN, 1973). Die Folge ist ein verminderter Glucoseabbau.

Die Hypoxie führt also über den ineffizienten anaeroben Glukosekatabolismus und über die extramitochondriale ATP- Bildung zur Verminderung der freiwerdenden Energie (siehe oben).
Diese Energie ist jedoch für die aktiven energieabhängigen Transportvorgänge an der Zellmembran (Na^+-K^+-Pumpe) erforderlich. Die Folge ist eine intrazelluläre Na^+- Erhöhung und K^+- Erniedrigung. Diese Transmineralisationsvorgänge gehen mit dem oben beschriebenen H^+- konzentrationsabhängigen intrazellulären K^+- Verlust Hand in Hand und führen letztlich zu einem Flüssigkeitseinstrom in die Zelle und damit zur Ausbildung des Ödems (Circulus vitiosus).



2) Schädelhirntrauma und Therapie:

Im Mittelpunkt der therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit mittelschweren und schweren gedeckten Hirnschädigung steht heute die Behandlung mit Kortikoiden (WENKER, 1978). Der Therapieerfolg hängt wesentlich von der Höhe der Dosierung ab. WENKER empfiehlt zur Behandlung des Hirnödems eine initiale Applikation in Höhe von 20 mg/ 70 kg Dexamethason und jeweils 24 mg in den beiden ersten Tagen in 3 Einzeldosen. In unserem Versuch betrug im Vergleich dazu die Initialdosis 240 mg/ 70 kg und 6- stündlich 80 mg/ 70 kg. Diese, doch sehr hohen Dosen wurden von unseren Tieren sehr gut vertragen. LONG (1972) injizierte bei seinen Versuchen mit Hunden ähnlich hohe Dosen, ohne ernsthafte Nebenwirkungen zu beobachten.
Entscheidend für die Effektivität der Therapie ist neben der Dosis der Zeitpunkt der Injektion. MAXWELL (1971) konnte zeigen, daß die beste Wirkung bei Gabe des Steroids bereits vor dem zum Ödem führenden Eingriff zu erzielen ist. Da wir in unserer Untersuchung 12 Stunden vor der Traumatisierung mit der Therapie begannen, wurden wir diesem Umstand voll gerecht.
Die positive Wirkung der Kortikoide bei Schädelhirnverletzten, aber auch der präoperativ vorbehandelten Hirntumorpatienten besteht in der Verhinderung einer schweren Ödementwicklung (HERRSCHAFT, 1976). Seit 1970 sind eine grössere Zahl von tierexperimentellen Untersuchungen über den Einfluß des Dexamethason auf das Hirnödem verschiedener Genese ausgeführt worden, wobei vor allem die Arbeiten von LONG, REULEN, und MAXWELL den positiven Einfluß des Dexamethason auf das Hirnödem belegten. Der pharmako- dynamische Wirkungsmechanismus der NNR- Hormone ist jedoch bis heute nicht vollständig aufgeklärt (MÜCKE, 1975). REULEN und PALLESKE (1970) konnten jedoch beweisen, daß der Na- und Wassergehalt der Zellen unter der Therapie mit Dexamethason signifikant unter dem Gehalt unbehandelter Tiere

nach einem SHT liegt. RASMUSSON und GULATI (1972) sahen die Wirkung der Steroide darin, daß sie dem Kaliumtransport aus der Zelle entgegenwirken und die Na- Aufnahme aus dem Blut behindern.
Wie im 1. Kapitel der Diskussion schon dargelegt wurde, ist die Entstehung eines Ödems nach einem SHT vor allem auf eine intrazelluläre Verarmung an ATP zurückzuführen, da die Aktivität der Transportsysteme (Na^+- K^+- Pumpe) sehr stark von der Nachlieferung der energiereichen Verbindungen abhängt. Wenn es also unter der Therapie mit Dexamethason zu einem geringeren Wassereinstrom in die Zelle kommt (REULEN, 1971) muß Dexamethason die energetische Insuffizienz der Zellen verringern. Die hierzu erforderliche Energie kann sowohl dem Kortikoidmolekül selbst entstammen (MERCK, 1978), in dem es in eine energieärmere Tetrahydroverbindung umgewandelt wird, oder ist durch Beseitigung der Stoffwechselstörung im präödematösen Gewebe zu erhalten. PALLESKE (1970) beschrieb die Stoffwechselstörung im beginnenden Hirnödem als eine Glucoseutilisationsstörung auf Grund des beginnenden O_2- Mangels.

Wie unsere Untersuchungen zeigen, kommt es unter der Therapie zu einer leichten Erhöhung des ATP- Gehaltes im Hirngewebe gegenüber der Traumagruppe (2) die jedoch nicht signifikant ist, da jedoch der ATP- Abfall gegenüber der Vergleichsgruppe (1) statistisch signifikant ist, muß man davon ausgehen, daß Dexamethason die energetische Bilanz bei Betrachtung des Gesamthirns nicht wesentlich verbessert. Dies verwundert auch nicht, wenn man bedenkt, daß ein Teil des ATP- Bestandes nach der Traumatisierung durch die unmittelbare Schädigung der Hirnzelle verloren geht. HELLER (1973) fand auch einen Anstieg des ATP im Blut eine Stunde nach einem SHT. Die Effektivität der Dexamethasontherapie hinsichtlich der Ödembildung und damit hinsichtlich der Hypoxie und der folgen-

den Stoffwechselstörung kann mit Hilfe der Stoffwechselparameter Pyruvat, Lactat bzw. Lactat/ Pyruvat- Quotient besser beurteilt werden. Unsere
Unsere Ergebnisse zeigen, daß unter der Therapie der Anstieg der Pyruvat- und Lactatwerte geringer ist. Der Lactat/ Pyruvat- Quotient verhält sich entsprechend. Dieser Befund ist nach der heute gültigen Vorstellung (siehe unten) die direkte Folge der verbesserten O_2- Versorgung des geschädigten Gehirns unter der Therapie. Die verbesserte O_2- Versorgung basiert auf der Reduzierung des Gewebsdrucks und der damit verbundenen gesteigerten Durchblutung (REULEN, 1970). Neben der O_2- Versorgung verbessert sich auch das Glucoseangebot des geschädigten Gehirnareals.

3) Metabolitkonzentrationen im Hirngewebe und deren Veränderungen nach einem SHT:

a) Adenosintriphosphat:

Wie in der Diskussion unter 1b ausgeführt, ist die Effizienz der Energiegewinnung unter anaeroben Verhältnissen nur 1/19 tel von dem des aeroben Glucoseabbaus. Die anaerobe Stoffwechselstörung nach einem SHT wird hervorgerufen durch die arterielle Hypoxämie bzw. Ischämie. Dies ist die Folge der Erhöhung des intrakraniellen Drucks und dem damit einhergehenden Versagen der kompensatorischen Autoregulation (HÄGGENDAL, 1970) der Durchblutung. Anfänglich kann eine Verbesserung der Gewebssauerstoffversorgung durch eine vermehrte O_2- Ausschöpfung des Blutes durch Erhöhung der arteriovenösen Druckdifferenz erreicht werden (KAASIK, 1970).
Die Bereitstellung der energiereichen Phosphatverbindungen durch die oxydative Phosphorylierung verbraucht mehr als die Hälfte des vom Gewebe aufgenommenen Sauerstoffs (LEHNINGER, 1965). Damit ist auch klar, daß eine Hypoxämie des Cerebrums zwangläufig zu einer Verarmung des Gehirngewebes an ATP führen muß. Dies scheint aber nach den Untersuchungen von BETZ (1972) eher nach dem " Alles- oder- Nichts- Gesetz" zu folgen, da sie erst unter extremen hypoxischer Zuständen eine Veränderung des ATP/ ADP- Quotienten fanden. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, bei der es 12 Stunden nach dem SHT zu einem signifikanten Abfall der ATP- Werte kam. Der ATP- Verlust nach einem SHT wird jedoch sicherlich nicht allein auf die ödembedingte Hypoxidose zurückzuführen sein, sondern ist in seinen Ursachen viel komplexer. Eine entscheidende Rolle spielt die Lactazidose welche beim anaeroben Stoffwechsel anfällt und zum pH- Abfall mit Störung der Enzymaktivität und dadurch zur Hemmung der Glykolyse führt,

zum anderen kommt es zur Lactatkumulation durch die Störung der Transportmechanismen nach einem SHT (siehe unten bei Lactat). Bei solch langen Versuchszeiten wäre auch eine Minderversorgung mit Glucose auf Grund der Mangeldurchblutung und der langen Diffusionsstrecken im ödematsen Hirngewebe zu diskutieren. Dem stehen allerdings die hohen Lactatwerte nach der Traumatisierung gegenüber, da ohne Glukose kein Lactat entsteht. Eine signifikante Verminderung der intrazellulären Energiespeicher fand auch HEY (1972)nach Kältetraumatisierung bei Hunden nach einer Versuchsdauer von 24 Std..Auch REULEN fand entsprechende Ergebnisse im ödematösen Gewebe um Hirntumoren beim Menschen.
Besser als die energiereichen Verbindungen und die Messung der arteriovenösen O_2- Differenz zur Feststellung einer hypoxischen Stoffwechselstörung eignet sich die Bestimmung der Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im Gewebe (SCHMAHL, 1965; BETZ, 1972).

b) Pyruvat, Lactat und Lactat/ Pyruvat- Quotient:

Der intrazelluläre Lactat/ Pyruvat- Qutient verläuft nach WILLIAMSON (1967) in etwa parallel dem Redox- Zustand des intrazellulären (zytoplasmatischen) NADH/ NAD^+- Systems, entsprechend der Formel

$$\frac{NADH}{NAD^+} = \frac{(\text{Lactat})}{(\text{Pyruvat})} \times \frac{1{,}11 \times 10^{-11}}{(H^+)_i}$$

wobei $(H^+)_i$ der negative Antilogarithmus von pH_i und $1{,}11 \times 10^{-11}$ die Äquilibriumkonstante dieser Gleichung darstellt. Demnach vermag der Lactat/ Pyruvat- Qutient eine wichtige Information über das Vorliegen einer intrazellulären Hypoxie zu liefern, sofern die intrazellulären H^+- Ionenkonzentration bekannt ist.

In einem homogenen System ist

$$(H^+) = \frac{pCO_2 \times S \times K}{(HCO_3^-)}$$

wobei S die Löslichkeit durch CO_2 in mol/kg/mm Hg und K die Ionisationskonstante der Kohlensäure darstellt Wenn als der pCO_2 sich (wie unter dem vorliegenden Versuchen) nicht ändert, so wird die intrazelluläre H^+- Ionenkonzentration im wesentlichen von den Veränderungen der Milchsäurekonzentration bestimmt, wie KAASIK (1970) et al. nachgewiesen haben. Eine Erhöhung des Lactat/ Pyruvat- Quotienten wird also unter den vorliegenden Bedingungen auf eine Minderversorgung des Gewebes mit O_2 hinweisen, er ist also ein gutes Maß für den zytoplasmatischen Redoxzustand.
In der vorliegenden Arbeit beträgt der Lactat/ Pyruvat-Quotient in der Vergleichsgruppe(1) ca 1: 60, in der Traumagruppe (2) 1: 80 und in der Therapiegruppe (3) 1 : 70. In vergleichbaren Untersuchungen (REULEN, 1970; HEY,1972; FREI, 1972; DALQUEN, 1973) findet man meist niedrigere L/P- Quotienten bei den Vergleichstieren (1) und stärkere Anstiege nach der Traumatisierung. Das ist auf die durchwegs niedrigen Pyruvatkonzentrationen bei unseren Tieren zurückzuführen. Inwieweit ein extrakranieller Abstrom des Pyruvats durch die geschädigte Bluthirnschranke bedingt ist, kann in unseren Versuchen nicht geklärt werden.
Die Milchsäurekonzentration stieg nach der Traumatisierung auf sehr hohe Werte an (7,5 mMol/l) was auf einen hohen Durchsatz von Glucose in der anaeroben Glykolyse oder auf einen geringen Abtransport des Lactats aus dem geschädigten Gewebe zurückzuführen ist. Durch die intakte Blut- Hirn- Schranke wird Lactat mit Schleppermechanismen

unter Energieverbrauch in beiden Richtungen transportiert (OLDENDORF, 1972). Ein Anstieg des Lactat auf das 3 bis 4-fache der Normalkonzentration führt nach diesen Versuchen erst zur Halbsättigung der Carrier. Daß ein SHT zu einer Veränderung dieses Transportsystems führt, weisen die hohen Gehaltsunterschiede zwischen Gewebe, Liquor und Blut in Abhängigkeit von der Schwere des SHT hin (SEITZ, 1972). Die veränderten Flowraten für Lactat können auch durch den erhöhten Gewebsdruck im ödematösen Bereichen durch die azidotische Vasoparalyse bedingt sein (FREI, 1973).
HOSSMANN (1970) et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, daß nicht Sauerstoffmangel allein, sondern die Anhäufung von Stoffwechselprodukten, wie z.B. Milchsäure für die Entwicklung eines zytotoxischen Ödems verantwortlich zu machen sind. Diese Befunde werden durch die Untersuchungen von KLATZO (1972) und PAPPIUS (1972) unterstützt, denen es tierexperimentell unter anoxischen Bedingungen nicht gelang, ein Hirnödem zu erzeugen, wenn während der Anoxie ein Zirkulationsstillstand nicht vorlag. Milchsäurebildung ist die Folge des traumatisch erzeugten Hirnödems, ist aber seinerseits im Stande als zytotoxische Substanz die Ödembildung zu induzieren. Damit kommt der Milchsäure eine zentrale Stellung im Stoffwechselgeschehen nach einem SHT zu.
Von besonderem Interesse war deshalb für uns die Auswirkung der Therapie auf die Lactatgehalte vor allem im Vergleich mit der Traumagruppe (2). Wie eingangs schon ausgeführt liegen die Werte nach der Therapie erheblich unter denen der nicht behandelten Tiere der Gruppe 2. Wenn, der ATP- Gehalt und vor allem der Lactatgehalt, bzw. der Lactat/ Pyruvat- Quotient als Indikatoren für die O_2-Unterversorgung des betroffenen Gewebes angesehen werden können (REULEN, 1970; OLESEN, 1970), dann ist der Einfluß des Dexamethason auf die O_2- Versorgung nach einem SHT als günstig zu beurteilen.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Es sollte die Frage untersucht werden, ob a) bei einem isolierten SHT Störungen des zellulären Energiestoffwechsels auftreten und b) die Therapie mit Dexamethason einen Einfluß auf die Veränderungen im Energiestoffwechsel hat. Das SHT wurde durch isolierte, definierte Traumatisierung des Schädels der Meerschweinchen hervorgerufen. 12 Stunden später wurden die Gehalte von ATP, Pyruvat und Lactat bei den traumatisierten Tieren sowie bei den therapierten Tieren bestimmt. Die Therapie wurde 12 Stunden vor der Traumatisierung begonnen und über die 24 Stunden bis zur Dekapitation fortgesetzt. Die Kontrolltiere unterlagen den selben äußeren Bedingungen und den biochemischen Bestimmungen der übrigen Tiere.

Im traumatisierten Hirngewebe kam es zu einem signifikanten Anstieg an Pyruvat und Lactat, bzw. Abfall an ATP gegenüber den Kontrolltieren. Unter der Therapie kam es nicht zu einem signifikanten Anstieg der ATP- Werte gegenüber den nicht therapierten aber traumatisierten Tieren. Die Pyruvat- und Lactatgehalte lagen in der Therapiegruppe (3) signifikant unter denen der Traumagruppe (2). Als Ursache für den geringen Anstieg unter der Therapie von Pyruvat und Lactat wird eine verbesserte Mikrozirkulation im Gehirn durch die Beeinflussung des sich bildenden Hirnödems diskutiert.

LITERATUR

1. ASPIN, A.A.: Tables for use in comparisons whose accuracy involves two variances separately estimated.
Biometrica 36 290, (1949)

2. BENSON, V.M., R.L. Mc LAURIN, E.C. FOULKES: Traumatic Cerebral Edema
Arch. Neurol. Vol. 23 8 179- 186, (1970)

3. BERGMEYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse.
Aufl. Weinheim/ Bergstraße Verlag Chemie (1974)

4. BETZ,E.: Cerebral blood flow: ists measurement and regulation.
Physiol. Rev. 52 595 (1972)

5. BÖHRINGER, C.F. & Söhne GmbH, Mannheim:
Firmenschriften der Biochemica- Test-Kombinationen für Lactat,- Pyruvat- und ATP- Bestimmungen.
Ausgabe (1976)

6. DALQUEN, C.U.: Veränderungen der energetischen Phosphate im Hirngewebe sowie von Glucose, Lactat und Pyruvat im Hirngewebe, Serum und cisternalen Liquor beim Ödem nach Wasserintoxikation.
Inauguraldissertation, Maiz (1975)

7. DREWES, L.R., D.D. GILBOE: Glykolysis and the permeation of glucose und lactate in the isolated, perfuced dog brain during anoxia and postanoxic recovery.
J. Biol. Chem. 218 2489 (1973)

8. DOWBEN, R.M.: Composition and structure of membranes
In: Biological Membranes, hsg. von Dowben R.B. Boston: Little Brown (1969)

9. FENSKE, A.: Extrazellulärraum und Elektolytgehalt beim Ödem des Hundehirns nach lokaler Kälteschädigung.
Inauguraldissertation, Mainz (1971)

10. FREI, H.J., W. PÖLL, H. REULEN, M. BROCK, K. SCHÜRMANN: Regional energy metabolism, tissue lactate content and energy metabolism and rCBF in cold injury edema.
In: Brain and Blood Flow, hsg. von Schürmann, London: Pittmann (1971)

11. FREI, H.J., T. WALLENFANG, W.PÖLL, H.J. REULEN, R. SCHUBERT, M. BROCK: Regional Cerebral Blood Flow and Regional Metabolism in Cold Induced Edema
Acta Neurochir. (1973)

12. GIRKE, W., V. LIESKE: Pathophysiologie und Therapie des Hirnödems.
Med. Klin. 69 1- 11 (1974)

13. GRABNER, W.: Zur Schockbehandlung mit Kortikoiden
Klinikarzt 4, 6, 215 - 223 (1975)

14. HADJIDIMOS, A., H.J. REULEN, M.BROCK, K.SCHÜRMANN:
Tissue Water Content and Tissue Lactate in Brains Tumors.
In: Brain and Blood Flow, 378- 385
Ross Russel, Pitman Medical and Scientific Publishing, London (1971)

15. HÄGGENDAL, E., J. LÖFGREN, N.J. NILSSON, N.N. ZWETNOW:
Effects of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs.
Acta physiol. scand. 79 262 (1970)

16. HAUSDÖRFER, J.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen der akuten Auswirkung isolierter Schädel- Hirn- Traumen unter besonderer Berücksichtigung metabolischer und enzymologischer Veränderungen.
Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimor (1976)

17. HELLER, W.: Zur Pathobiochemie des traumatischen Schocks, unter besonderer Berücksichtigung des isolierten und kombinierten Schädel- Hirn-Trauma.
2. Ebinger Anaesthesie- Symposium 1973
Wissenschaftliche Informationen Fresenius.
Beiheft 1 20- 33 (1973)

18. HERRSCHAFT, H.: Gehirndurchblutung und Gehirnstoffwechsel.
Georg- Thieme- Verlag Stuttgart (1976)

19. HEY, O.: Veränderungen der energiereichen Phosphate im Hirngewebe sowie von Glucose, Lactat und Pyruvat im Hirngewebe, Serum und cisternalem Liquor beim Ödem nach lokaler Kälteläsion.
Inauguraldissertation, Mainz (1972)

20. HOSSMANN, K.A., Y. OLSSON: Suppression and recovery of neuronal function in transient cerebral ischemia.
Brain Res. 22 313 (1970)

21. HOYER, S.,H. STOECKEL, H. PENHOLZ: Veränderungen der Hirndurchblutung und des oxydativen Hirnstoffwechsels bei akuten substantiellen traumatischen Hirnschäden.
Deutsch. med. Wschr. 100 892- 896 (1975)

22. KAASIK, A.E., L. NILSSON, B.K. SIESJÖ: The effect of asphyxia upon the lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue and cisternal CSF and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenine nucleotides in anaesthetized rats.
Acta physiol. scand. 78 433- 447 (1970)

23. KLATZO, J.: Pathophysiological aspects of Brain Edema
In: Steroids and Brain Edema, ad by Keulen and Schürmann.
Springer- Verlag- Berlin- New York (1972)

24. LONG, D.M., R.E. MAXWELL, L.A. FRENCH: The Effect of Glucosteroids upon Experimental Brain Edema
In: Steroids and Brain Edema, ad by Reulen and Schürmann.
Springer- Verlag, Berlin- Heidelberg- New York (1972)

25. LUTTENBERG, E.: Einfluß von Pyruvat und Lactat auf den Energiestoffwechsel des isoliert perfundierten Rattenhirns unter hypoglykämischen Bedingungen.
Inauguraldissertation, Mainz (1976)

26. MAXWELL, R.E., D.M. LONG, L.A. FRENCH: The effect of glucosteroids on experimental cold- induced Brain Edema.
J. Neurosurg. 34 477- 487 (1971)

27. MEINIG, G., H.J. REULEN, CHR. MAGWLY, U. HASE, O.HEY: Changes of Cerebral Hemodynamics and Energy Metabolism during Increased CSF Pressure and Brain Edema.
In: Intracranial Pressure 79- 84, M. Brock and H.Dietz.
Springer, Berlin- Heidelberg- New York (1974)

28. Merck, E. AG, Darmstadt: Firmenschrift über die Wirkungsweise und Indikationen von Fortecortin- Mono-Ampullen.
Ausgabe (1978)

29. METZEL, E., W.E. ZIMMERMANN: Changes of oxygen pressure, acid- base balance metabolism and electrolytes in cerebrospinalfluid and blood after cerebral injury.
Acta Neurochir. 25 177- 188 (1971)

30. MEYER, J.S., A. KONDO, F. SAKAMOTO, T. TERAURA: Cerebral hemodynamics and metabolism following experimental head injury.
J. Neurosurg. 32 304 (1970)

31. MICHENFELDER, J.D., THEY, R.A.: The effect of anaesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and Lactate during anoxia produced by decapitation.
Anaesthesiology 33 430 (1970)

32. MIGONE,L.: Schock, Pathogenese und Therapie.
Springer- Verlag, Berlin- Heidelberg- New York (1962)

33. MÜCKE, R.: Prophylaxe und Therapie des nicht anfallbedingten Hirnödems.
Internist. prax. 15 155- 158 (1975)

34. OLDENDORF, H.W.: Blood Brain Barrier Permeability to Lactate.
Neurol. 6 49- 55 (1972)

35. PALLESKE,H., H. HERRMANN, G. KRÄMER: Verlaufsuntersuchungen über Veränderungen des Elektrolyt- und H_2O- Gehaltes des Gehirns im experimentellen Hirnödem und deren therapeutische Beeinflußbarkeit durch Dexamethason.
Zbl. f. Neurochir. 31 31- 38 (1970)

36. PAPPIUS, H.M.: Effects of Steroids on cold injury edema. In: Steroids and Brain Edema, od by Reulen, Schürmann.
Springer, Berlin- Heidelberg- New York (1972)

37. POECK,K.: Neurologie 282- 287
Springer, Berlin- Heidelberg- New York (1977)

38. RAPPOPORT, S.T., M. HORI, I. KLATZO: Reversible osmotic opening of the Blood- Brain- Barrier.
Science 173 1026- 1028 (1971)

39. REULEN, H.J., U. STEUDE, W. BRENDEL, C. Hilber: Energetische Störungen des Kationentransportes als Ursache des intrazellulären Hirnödems.
Acta Neurochir. 22 129- 166 (1970)

40. SCHMAHL, F.W., E. BETZ, H. TALKE, H.J. HOHORST: Energiereiche Phosphate und Metabolite des Energiestoffwechsels in der Großhirnrinde der Katze.
Biochem. Zeitschrift 342 518- 532 (1965)

41. SCHREYER, A.: Verhalten von Lactat und Pyruvat beim experimentellen Hirnödem der Ratte und ihre Beeinflussung durch Betamethason und Dexamethason in Abhängigkeit von der Dosis.
Inauguraldissertation, Freiburg (1976)

42. SEITZ, H.D., M. HIRSCHAUER, E. METZEL, H. SCHRADER, W.E. ZIMMERMANN, J.U. KRAINICKE, F. MUNDINGER: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel und zur Hirndurchblutung beim Schädel- Hirn-Trauma.
Neurochir. 15 201- 209 (1972)

43. WENKER, H.: Schädel- Hirn- Verletzungen.
In: Lehrbuch der Chirurgie, 775- 793
hsg. v. Koslowski, L. W. Irmer, K.A. Bushe.
Schattauer Stuttgart- New York (1978)

44. WILLIAMSON, D.H., H.A. KREBS: The redox state of free nicotinamide- adenine- dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver.
Biochem. J. 103 514- 527 (1967)

45. WIRNHARTER, J.: Verhalten von Lactat und Pyruvat beim experimentellen Hirnödem der Ratte und ihre Beeinflussung durch Betamethason und Dexamethason in Abhängigkeit von der Dosis.
Inauguraldissertation, Freiburg (1976)

46. ZIMMERMANN, W.E.: Hypoxie und Gewebsstoffwechsel
Anaesthesia 12 122- 127 (1964)

47. ZUPPING, R.: Cerebral acid- base and gas metabolism in Brin injury.
J. Neurosurg. 33 498- 505 (1970)

Lebenslauf

Am 28.7.1948 wurde ich, Gerhard Fierlbeck, als Sohn des landwirtschaftlichen Arbeiters Johann Fierlbeck und seiner Ehefrau Maria in Deggendorf geboren.
Nach dem Schulbesuch bis zur mittleren Reife absolvierte ich eine landwirtschaftliche Lehre und legte im Sommer 1968 die landwirtschaftliche Gehilfenprüfung ab. Anschließend studierte ich an der Ingenieurschule für Landbau in Landshut, wo ich am 19.7.71 als Ing.grad. agrar abschloß und auch die allgemeine Hochschulreife erwarb.
Nach einem zweijährigen Studium der Agrarbiologie an der Universität Hohenheim begann ich 1973 mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen und legte dort am 23.10. 1979 das Staatsexamen ab.